

ン不足による骨、脂肪代謝と女性ホルモン受容体遺伝子多型. 第7回婦人科骨粗鬆症研究会, 1997

7) 細井孝之. <ワークショップ>我が国における骨粗鬆症治療薬の使用状況. 第15回日本骨代謝学会, 1997

8) 小川純人、井上聡、渡辺亨、広井久彦、石井康德、折茂彰、細井孝之、大内尉義、村松正實. 新規エストロゲン受容体ER β 2のクローニング、および発現機能解析---骨由来培養細胞を用いたERサブタイプ間での発現、リガンド応答性の比較検討. 第15回日本骨代謝学会, 1997

9) 宮尾益理子、細井孝之、星野真二郎、井上聡、江見充、塚元和弘、白木正孝、折茂肇、大内尉義. 骨粗鬆症における遺伝的素因の解析. 第15回日本骨代謝学会, 1997

10) 白木正孝、青木長寿、白木由美子、井上聡、細井孝之. 骨粗鬆症治療効果の予測因子としての遺伝子マーカーの重要性. 第15回日本骨代謝学会, 1997

11) 星野真二郎、細井孝之、井上聡、宮尾益理子、白木正孝、折茂肇、大内尉義. エストロゲン受容体遺伝子エクソン内の新しい多型性の検出と骨代謝における意義の検討. 第15回日本骨代謝学会, 1997

12) 細井孝之、井上聡、宮尾益理子、星野真二郎、大内尉義、白木正孝、折茂肇. 骨粗鬆症における遺伝子多型性分析. 第12回ビタミンDワークショップ, 1997

13) 宮尾益理子、細井孝之、星野真二郎、井上聡、大内尉義、白木正孝、折茂

肇. 骨粗鬆症における遺伝的素因の解析---IGF-I遺伝子多型性と骨代謝. 第12回ビタミンDワークショップ, 1997

14) 細井孝之. <朝日医学フォーラムシンポジウム:更年期からのQOL・医学的立場から>骨粗鬆症 内科医の立場から. 日本医師会生涯教育講座, 1997

15) 細井孝之. 骨粗鬆症の予防と治療をめざした性ホルモン受容体遺伝子およびその応答遺伝子の多型性解析(第2報). 第5回代謝性骨疾患研究会, 1997

16) 細井孝之. 骨粗鬆症の予防と治療にむけた遺伝子多型性の応用. (財)骨粗鬆症財団主催 第23回教育ゼミナール, 1998

17) T. Hosoi, S. Hoshino, M. Miyao, T. Urano, S. Inoue, M. Shiraki, H. Orimo and Y. Ouchi. Association of estrogen receptor gene polymorphism and bone loss, response to hormone replacement therapy, and body composition in postmenopausal women. Journal of Bone and Mineral Research Vol.11,Supplement1 : American Society for Bone and Mineral Research, 1996

18) M. Shiraki, Y. Shiraki, C. Aoki, T. Hosoi and S. Inoue. The gene markers are good predictor for the response to corresponding mode of therapy of osteoporosis. The 2nd International Conference on Osteoporosis, November 13-16 1997, Osaka and Nara, Japan

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

高齢女性の精神的健康とホルモン補充療法 (HRT) に関する研究

分担研究者 大藏 健義 獨協医科大学越谷病院教授

研究要旨 研究課題I：研究(I) 閉経後女性を対象とし、脳血流を測定後、結合型エストロゲン (CEE) を21日間投与、後半の8～12日間酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) を併用して、2回目の脳血流を測定し比較検討した。3週間後の大脳血流量 (CBF) と小脳血流量 ($C_{b}BF$) はいずれも有意に増加した。エストロゲン補充療法 (ERT) に短期MPAを併用してもエストロゲンの脳血流増加の作用は減弱されず、ERT単独の効果と同じであった。研究(II) 閉経後女性の脳血流測定後、CEE+MPAを連日併用投与して21日目に2回目の脳血流を測定した。さらに連続投与を継続して4～6ヶ月後に3回目の脳血流を測定し、これらの平均脳血流量を比較検討した結果、3週間後のCBF及び小脳血流量 $C_{b}BF$ には有意な変化は認められなかった。5.5ヶ月後のCBFは有意な変化を示さなかったが、 $C_{b}BF$ は有意に増加した。少量のMPAの継続投与により、大脳血流量ではエストロゲンの脳血流改善効果が消失すると推定される。研究課題II：ERTを行ったBinswanger型女性脳血管性痴呆 (VD) 患者とERTを行わないVD患者をcontrol群として、認知機能検査を行い比較検討した。ERT群で改訂長谷川式簡易知能評価スケールスコアは有意に上昇し、ERT群では認知機能は改善される傾向がみられた。

A. 研究目的

平成10年度本分担研究の課題を以下の2つとし、それぞれ研究課題 I. ホルモン補充療法が閉経後女性の脳血流に及ぼす効果に関する研究、II. ホルモン補充療法が脳血管性痴呆に及ぼす効果に関する研究、とした。

研究課題 I.

本分担研究のテーマは「高齢女性の精神的健康とホルモン補充療法 (HRT)」であり、HRTが脳血流にどのように影響を及ぼすかは重要な問題である。著者らは既にエストロゲン補充療法 (ERT) が閉経後女性の脳血流 (大脳、小脳及び局所脳血流) を増加させることを報告してきた。し

かし、これらの効果はエストロゲンを単独投与した時の効果であった。一般の閉経後女性やアルツハイマー型痴呆 (DAT) 及び脳血管性痴呆 (VD) 患者にERTを行う場合には、子宮内膜癌発生の危険を避けるために黄体ホルモン製剤 (ゲスターゲン) が併用され、HRTが行われる。ゲスターゲンの投与方法には周期的順次投与方法と連続投与方法があるが、いずれの投与方法でもERTにゲスターゲンを併用投与した時、つまりHRT中の脳血流についてはまだ明らかにされていない。HRTが閉経後女性の脳血流に及ぼす効果を検討するために、以下の研究を行った。

研究課題 II

ERTがDATの予防と治療に有効であるとの研究報告が最近少なからず行われるようになり、最近エストロゲンと脳機能に関する研究が注目を集めるようになってきた。著者らもERTのDATに対する効果をいくつか報告してきた。ERRがDATに効果がある根拠として、エストロゲンのアセチルコリン作動性ニューロンに対する作用、海馬に対する作用、脳血流改善効果などが考えられるが、これらのエストロゲンの作用は、理論的にVD患者の症状を改善することが予想される。事実、1991年Funkらは平均で18ヶ月間VD患者にERTを行い、認知機能が有意に改善され、脳血流も増加傾向にあったことを報告している。著者らもERTがVD患者の認知機能を改善するかどうかどうかを検討するために、以下の検討を行った。

B. 研究方法

研究課題 I.

ERTにゲスターゲンを周期的順次的に併用した投与方法での脳血流に関する検討を研究(I)とし、エストロゲンとゲスターゲンを同時に併用して連続的に投与した時の検討を研究(II)とした。閉経後女性にERTを行って脳血流を測定することは、獨協医科大学倫理委員会の許可を得ており、また、すべての対象患者の同意を得て脳血流を測定した。脳血流の測定は、同一人に対して午前中同じ時刻に行った。 ^{99m}Tc -ECD法を用いて、松田らの方法により定量的に測定した。大脳血流量(CBF)と小脳血流量(C_{cb} BF)を求めて比較し、ゲスターゲンの併用効果を検討し

た。

研究(I) 周期的順次投与方法

14名の閉経後女性を対象とし、平均年齢(±SD)は 50.9 ± 7.8 歳で、閉経後年数は 3.8 ± 5.0 年であった。第1回目の脳血流量を測定した後に、CEE 0.625mg/日(8名)または1.25mg/日(6名)を21日間投与し、後半の8~12日間(平均 9.6 ± 1.1 日)酢酸メドロキシプロゲステロン(MPA) 5mg/日または10mg/日(CEE 0.625mgに対してMPA 5mgの割合)を併用して、第2回目の脳血流量を測定して、比較検討した。

研究(II) CEE+MPA併用連続投与方法

6名の閉経後女性(平均年齢 48.7 ± 3.6 歳)で第1回目の脳血流を測定後、CEE 0.625mg/日+MPA 2.5 mg/日を連日投与して21日目に第2回目の脳血流を測定した。さらに、連続投与を継続して4~6ヶ月後(平均 5.5 ± 1.0 月)に第3回目の脳血流を測定して、これらの平均脳血流量を比較検討した。

研究課題 II

東京都多摩老人医療センター精神科(田中邦明医長)との協同研究として行った。同センター受診中の6名のBinswanger型女性脳血管性痴呆(VD)患者(平均年齢; 76.0 ± 5.4 歳)にERTを行い、他の6名のVD患者(79.5 ± 2.4 歳)にはERTを行わずにコントロール群として、4週間に1回、外来にて認知機能検査を行った。認知機能検査にはMini-Mental State Examination(MMS)、長谷川式簡易知能評価スケール(HDS)、改訂長谷川式簡易知能評価スケール(HDS-R)を用い、観察期間は6ヶ月とした。ERTには結合型エストロゲン(CEE)

0.625mg/日を3週間投与し、1週間休薬する周期をくり返した。3周期に1回、酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) 5mg/日を周期後半の10日間併用投与した。

C. 研究結果

研究課題 I

研究 (I) : 3週間後のCBFは、 44.0 ± 5.2 ml/100g/minから 47.4 ± 6.2 ml/100g/minに有意 ($p < 0.001$) に増加して、平均増加率は $7.7 \pm 5.4\%$ であった。 C_b BFも同様に 49.0 ± 4.5 ml/100g/min から 52.1 ± 5.2 ml/100g/minに有意 ($p < 0.0001$) に増加して、平均増加率は $6.3 \pm 4.2\%$ であった。

研究 (II) : HRT前のCBFは 44.2 ± 7.6 ml/100g/min、3週間後のCBFは 44.7 ± 5.8 ml/100g/minで、有意な変化は認められなかった。 C_b BFもHRT前は、 50.3 ± 7.7 ml/100g/min、3週間後は 51.2 ± 7.0 ml/100g/minで、やはり有意な変化は認められなかった。平均5.5ヶ月後は、現在4例しか脳血流を測定していないが、CBFは 44.1 ± 2.8 ml/100g/minでHRT前に比べて有意に増加し ($p < 0.05$)、平均増加率は $13.2 \pm 5.0\%$ であった。

研究課題 II

MMSスコア

HRT群とコントロール群の2群間に有意差は認められなかったが、コントロール群の4, 12, 20, 24週では有意にMMSスコアが低下していた ($p < 0.05$) (Fig.1)。一方、HRT群では有意な変化は認められなかった。

HDSスコア

2群間に有意差は認められなかったが、

コントロール群では6週のHDSスコアが有意に低下していた ($p < 0.05$) (Fig.2)。一方、HRT群では有意な変化は認められなかった。

HDS-Rスコア

2群間に有意差は認められなかったが、HRT群で20週と24週でHDS-Rスコアは有意に上昇していた ($p < 0.05$) (Fig.3)。

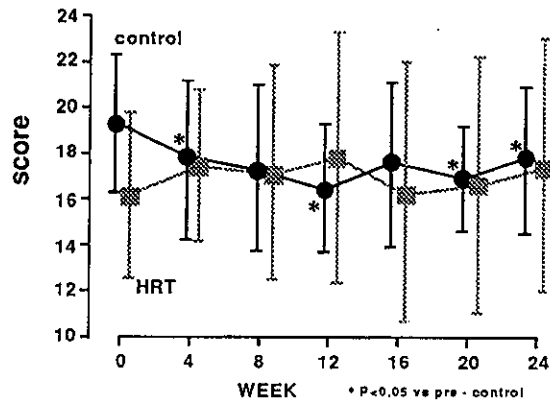


Fig.1 HRT & MMS

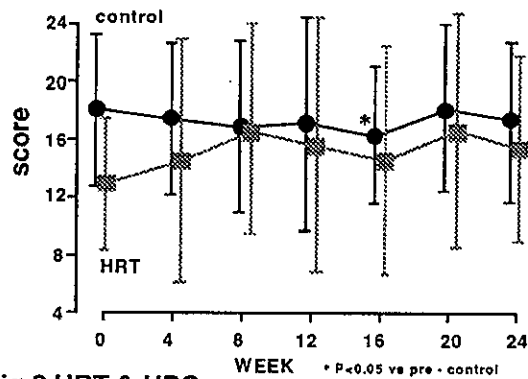


Fig.2 HRT & HDS

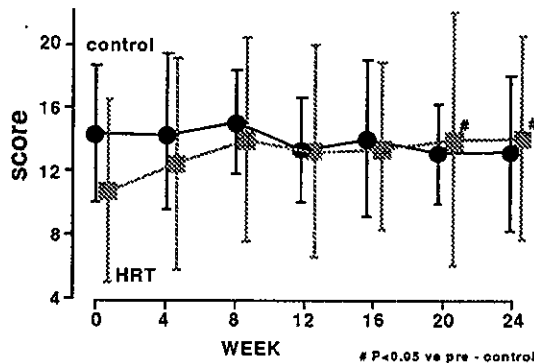


Fig.3 HRT & HDS-R

一方、コントロール群では有意な変化は

認められなかった。

D. 考察

研究課題 I

研究 (I) では、閉経後女性の ERT に短期 MPA を併用投与して大脳と小脳の血流量が有意に増加することを証明した。エストロゲンは女性の脳血流量を調整する重要な因子の1つと推察される。しかし、研究 (II) のエストロゲンと黄体ホルモンの連続併用投与では短期及び長期観察とも脳血流量は増加しなかった。少量の MPA でも連続的に投与すると、大脳の血流量ではエストロゲンの効果を打ち消してしまうことが推察されるが、小脳では増加した。症例数が少ないので更なる検討が必要である。

ERT が閉経後女性の記憶を改善することは以前から報告されている。また、ERT を受けた女性ではアルツハイマー病発症の危険率が低いことが最近相次いで報告されている。一方、ERT はアルツハイマー病の治療にも有効である。つまり、エストロゲンは閉経後女性の記憶や認知機能の維持・改善に関与しているが、その理由の1つとして、本研究で明らかにしたようにエストロゲンによる脳血流の改善効果に関係しているものと推察される。

血管内皮細胞や血管平滑筋細胞にエストロゲン・レセプターが存在することが報告されている。エストロゲンは内皮細胞のプロスタサイクリンや nitric oxide (NO) を介して血管を拡張すると考えられる。また、エストロゲンは内皮細胞を介さず

に直接血管平滑筋細胞に作用したり、あるいはカルシウム拮抗作用により、血管を拡張すると考えられる。これらの機序に、エストロゲンの心拍出量増加作用が加わって脳血流を増加させると考えられるが、正確な機序を解明するには更なる研究が必要である。

研究課題 II

VD は脳血管性障害が原因で生じた痴呆の総称である。そのうち、今回とりあげた症例は VD の中でもっとも多くを占める Binswanger 型白質脳症で、脳動脈硬化症による虚血性病変に属している。成因については不明な点が多いが、大脳白質を灌流する皮質枝の最末端の穿通動脈の慢性的循環不全によって生じると考えられている。

今回の ERT 群ではコントロール群に比べて、治療前の認知機能検査のスコアがいずれも有意ではないが、低値を示した。このことが Fig.1~3 を複雑な形にし、分かりにくいものにした。しかし、ERT 群では、HDS-R スコアが上昇したことから認知機能は改善される傾向にあったといえる。一方、コントロール群では、MMS と HDS の両スコアが低下していることから、痴呆が進行していることが疑われた。今後症例数を大幅に増加して、両群の痴呆の程度をよくマッチさせて検討する必要がある。

E. 結論

研究課題 I

研究 (I) から、ERT に 8~12 日間 MPA を併用してもエストロゲンの脳血流増加作

用は減弱されず、ERT単独の効果と同じであった。

研究 (II) から、CEE+MPAを併用連続投与した場合、3週間では大脳、小脳とも脳血流を増加させる効果は認められなかった。しかし、平均で5.5月後には小脳血流量のみ有意に増加した。いずれにしても、今回の連続投与法は症例数が少ないので、今後症例数を追加して検討する必要がある。

研究課題II

両群とも症例数が少ないので、結論的なことは言えないが、HRT群ではHDS-Rスコアが上昇したことから、認知機能は改善される傾向にあったといえる。一方、コントロール群ではMMSとHDSの両スコアが低下していることから、痴呆が進行していることが疑われた。いずれにしても、今後症例数を大幅に増加させて、さらに検討する必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 大蔵健義、一瀬邦弘、田中邦明、稲葉憲之. [特集] 更年期医療としてのホルモン補充療法/ホルモン補充療法による予防医学的な対応と治療—痴呆 Progress in Medicine 1998;18(1):65-70
- 2) 大蔵健義. ホルモン補充療法. 日本産科婦人科学会埼玉地方部会誌 1998 ; 28:176-200
- 3) 大蔵健義、一瀬邦弘、田中邦明、渡部秀樹、堀中俊孝、三ツ矢和弘、榎本英夫、稲葉憲之. 女性の記憶機能に関する知見補遺とエストロゲンが記憶に及ぼす影

響についての検討. 日本更年期医学会雑誌 1998; 6(1): 36-42

- 4) 大蔵健義. 記憶と脳血流からみた加齢による脳機能の変化とエストロゲン. 日本更年期医学会雑誌 1998 ;6(1): 78-82
- 5) 大蔵健義. [学会賞受賞講演] エストロゲン補充療法が脳機能に及ぼす影響に関する研究—記憶、脳血流、アルツハイマー病とエストロゲンとの関連について—. 日本更年期医学会雑誌 1998;6(1):55-66
- 6) 大蔵健義. アルツハイマー病とエストロゲン. 第5回加齢と性ホルモンセミナー記録集 1998, pp. 62-77
- 7) 大蔵健義. 性ステロイドと脳機能 日本産科婦人科学会雑誌 1998 ;50(8) : 633-644
- 8) 大蔵健義. 私はこうしている 物忘れ対策. 産婦人科治療 1998 ;77(1): 97-99
大蔵健義. HRT-ベストテクニック HRTの効果 アルツハイマー病. 臨床婦人科産科 1998;52(11):1358-1361
- 9) 大蔵健義. 閉経をめぐる諸問題 アルツハイマー型痴呆. CLINICIAN 1998; 474:40-47
- 10) 大蔵健義、一瀬邦弘、吉仲 昭、深澤一雄、稲葉憲之. 閉経後の女性の物忘れの取り扱い. クリニカ 1998; 25(1):50-54
- 11) 大蔵健義. 更年期と精神神経機能. 治療学, 1998; 32(11): 15-18
- 12) 大蔵健義. 性ステロイドと脳機能—記憶、認知機能、脳血流、アルツハイマー病と性ステロイドとの関わりについて—. 埼玉県産婦人科医会報 第30号記念特集号 1998 ;12 : 73-87
- 13) 大蔵健義、星本和倫 更年期と脳機

能. からだの科学 204:24-28,1998

14) 大藏健義、星本和倫、夏井 哲、岩崎尚彌. ホルモン補充療法が脳血流に及ぼす効果について -短期及び長期投与についての検討-. 産婦人科の実際 印刷中

2. 学会発表

1) 大藏健義、平林英雄、友部勝実、矢追正幸、星本和倫、渡部秀樹、堀中俊孝、三ツ矢和弘、榎本英夫、林 雅敏、稲葉憲之. ホルモン補充療法が脳血流に及ぼす効果について-1年以上の長期投与についての検討-第50回日本産科婦人科学会, 1998, 仙台

2) 大藏健義、シンポジウム 脳の老化とエストロゲン、第13回下垂体研究会学術集会, 1998, 埼玉

3) 星本和倫、平林英雄、友部勝実、矢追正幸、渡部秀樹、堀中俊孝、三ツ矢和弘、榎本英夫、林 雅敏、大藏健義、ホルモン補充療法が脳血流に及ぼす効果について -1年以上の長期投与についての検討-、第96回日本産科婦人科学会関東連合地方部会総会, 1998, 栃木

4) Ohkura T. HRT and brain function-clinical aspects. Joint Workshop of Nihon Schering and Ernst Schering Foundation : Hormone Replacement Therapy-Its Basic and Clinical Aspects, 1998, Osaka

5) 星本和倫、平林英雄、友部勝実、矢追正幸、渡部秀樹、堀中俊孝、三ツ矢和弘、榎本英夫、林 雅敏、大藏健義 ホルモン補充療法が脳血流に及ぼす効果について -1年以上の長期投与及び短期 MPA 併用の影響についての検討-. 第26回獨協医学会, 1998, 栃木

6) 星本和倫、平林英雄、友部勝実、矢追正幸、渡部秀樹、堀中俊孝、三ツ矢和弘、榎本英夫、林 雅敏、大藏健義、ホルモン補充療法が脳血流に及ぼす効果について -1年以上の長期投与及び短期 MPA 併用の影響についての検討 -. 第13回日本更年期医学会学術集会, 1998, 横浜

厚生省科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）
分担研究報告書

凝固線溶系からみた至適ホルモン補充療法の策定に関する研究

分担研究者 佐久間 一郎 北海道大学医学部助手

研究要旨 本邦閉経後女性への至適HRT用法・用量を凝固線溶系の面から検討し、副作用の少ない方法を決定することを目的とし、各種ホルモン補充療法(HRT)投与法を各3ヶ月間行い、血栓線溶系に関し各種の指標の変化を観察した。その結果、結合型エストロゲンを用いる通常のHRTを行うと、凝固系がやや亢進する可能性が示唆された。また、本邦女性のHRTへの意識を調査する目的で、本研究班において平成11年度に行う全国規模の質問票調査の予備調査を行った。その結果平成11年度に作成する質問票の内容に関し有用な情報が得られた。

A. 研究目的

(1) 本邦閉経後女性へのホルモン補充療法における用法・用量と凝固線溶系への影響

ホルモン補充療法(HRT)は、欧米では女性の死因の第一位である虚血性心疾患を半減させ、さらに骨粗鬆症も改善することなどから、内科や一般家庭医でも広く処方され、治療効果を挙げている。しかるに、本邦ではあまり普及していない。その理由には種々の副作用の存在があり、そのひとつに静脈血栓症の増加がある。最近報告された米国における虚血性心疾患の二次予防試験HERSの報告では、脂質プロファイルの改善にもかかわらず、HRT群で対照群と比べ血栓症が多く、HRTの虚血性心疾患の二次予防効果は証明されなかった。さらにHRTでは、血栓線溶亢進の指標であるDDダイマーが増加することなども報告されている。本分担研究では、本邦閉経後女性への至適HRT用法・用量を凝固線溶系の面から検

討し、副作用の少ない方法を決定することを目的とし、各種HRT用法を受けた患者において血栓線溶系に関してDDダイマーのみならず各種の指標の変化を観察した。

(2) 本邦女性におけるホルモン補充療法への意識の予備調査

本邦では閉経後女性の2%弱しかHRTを受けていない。その原因として、本邦ではHRTは婦人科のみで行われ、一般の内科医や家庭医はほとんど行わないことや、対象となる女性がHRTを知らないか、もし知っていてもその効果や副作用について疑念を持っている可能性がある。そのため、本邦女性のHRTへの意識を調査する目的で、本研究班では平成11年度に全国規模の質問票調査を予定している。本分担研究ではその予備調査として、札幌市の女性約1,000名への質問票調査を企画し、25の質問を設定し調査を行った。

B. 研究方法

(1) 本邦閉経後女性へのホルモン補充療法における用法・用量と凝固線溶系への影響

北海道大学医学部附属病院循環器内科、同産婦人科、および関連病院受診患者で、最終月経より1年以上経過し、自然閉経した者で満70歳未満の者。半年以内の乳癌および子宮癌検診で異常の認められなかった者。さらに医師が危険と認める合併症および既往症を有しない者を対象とした。

方法としては第一治療期(3ヶ月間)および第二治療期(3ヶ月間)を設定し、下記処方のうちa、b、cのいずれかとdを無作為で第一および第二治療期に振り分けた。

a. 結合型エストロゲン 0.625mg・酢酸メドロキシプロゲステロン (MPA) 同時継続投与法

b. 結合型エストロゲン 0.3125mg・MPA 同時継続投与法

c. 貼付型エストラジオール2mg/2日・MPA 同時継続投与

d. エストリオール 2mg連続投与法

検査時期は治療前、第一治療期後および第二治療期後とし、採血により以下の検査項目を実施した。

血液学検査(白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット、血小板数)、生化学検査(GOT、GPT、CPK、LDH、総コレステロール、中性脂肪、HDL-コレステロール、LDL-コレステロール、アポリポ蛋白A1、B、E、Lp(a))、凝固線溶系検査(TAT、DDダイマー、プロトロンビンフラグメント(F1+2)、フィブリノーゲ

ン、AT III、PIC、プラスミノーゲン、PAI-1抗原、PAI-1活性、t-PA)、内分泌検査(エストロン、エストラジオール、エストリオール、FSH、LH)

(2) 本邦女性におけるホルモン補充療法への意識の予備調査

北海道大学医学部公衆衛生学教室、同産婦人科学教室などの協力を得て、HRTに関する25項目の質問票を作成した。その内容としては、年齢、月経の状態、HRTを知っていたか否か、HRTの既往、さらにHRTと更年期障害、骨粗鬆症、皮膚症状、泌尿生殖器症状、高脂血症、ボケ症状への効果について、HRTの副作用について、HRTを希望するか否かについて、最終学歴、年収について解答を求めている。

平成11年2月より、北海道大学医学部附属病院循環器内科、同産婦人科、および関連病院ドック科、健康づくりセンター、対癌協会検診センターなどにアンケートを配布し、受診患者に解答記入を求めた。

C. 研究結果

(1) 本邦閉経後女性へのホルモン補充療法における用法・用量と凝固線溶系への影響

現時点までの結果として、脂質プロファイルへの効果では、以前より報告されているものと同じく、LDL-コレステロール、アポB、アポB/A1、Lp(a)の低下、HDL-コレステロール、アポA1の増加が認められている。また凝固系に関しては、結合型エストロゲン0.625mg(+MPA)

でDDダイマーが増加傾向を示し（症例数の関係で有意差は得られていない）、結合型エストロゲン 0.3125mg (+MPA) およびエストリオール2mgでは変化は認められていない。線溶系の指標としてのPAI-1は、両投与薬とも変化を起こしていない。以上より、本邦閉経後女性に結合型エストロゲンをを用いる通常のHRTを行うと、凝固系がやや亢進してしまう可能性が示唆された。

(2) 本邦女性におけるホルモン補充療法への意識の予備調査

現在まで約200名から質問票を回収したが、その結果では、若い女性（30～40代）では今後HRTを試してみたいと考えている率が高いものの、まだわからないという解答が多く、50代では約半数の女性が試してみたいと考え、60～70代となるとその率は減ってくることを示された。また、HRTを開始したい一番の理由は、ボケの予防と美しさを保つため、心配な点で一番多いのは乳癌であった。

D. 考案

(1) 本邦閉経後女性へのホルモン補充療法における用法・用量と凝固線溶系への影響

以前よりHRTでは凝固は亢進傾向となり、線溶も亢進するとの報告がある。しかし、ピルで報告されているように、特にエストロゲンの濃度が高くなると血栓が形成されやすい状態に陥る可能性が危惧される。わが国でも、高脂血症のみならず高血圧、糖尿病、肥満など、動脈硬化性疾患を発症し易い患者に対して結合

型エストロゲン0.625mg (+MPA) による通常のHRTを行った場合、脂質プロファイルの改善を筆頭に、種々の作用により動脈硬化の進展を抑制し、ひいては虚血性心疾患発症を抑制する可能性があるものの、本研究の結果より、そのような患者では凝固系亢進、線溶系低下のため血栓傾向となる確率が高くなる可能性が示唆される。そのため、本邦女性におけるHRTの用法・用量としては、比較的弱いものの骨塩量が有意に増加することが証明されている、結合型エストロゲン0.3125mg (+MPA) もしくはエストリオール2mgが至適となる可能性がある。

(2) 本邦女性におけるホルモン補充療法への意識の予備調査

予備調査により、わが国でも女性がHRTに関して正しい情報を得られれば、HRTの施行が増加する可能性が示唆された。さらに女性のHRTへの期待はボケ予防が一番であり、本研究班の目的のひとつと合致することが明らかとなった。また、女性のHRTに対する一番の心配は乳癌であり、この点への配慮が必要と考えられる。さらに、質問票の説明や質問の内容により、解答が微妙に影響される可能性が明らかとなり全国規模での質問票作成の際に考慮すべきと思われる。

E. 結論

本邦閉経後女性への至適HRT用法・用量を凝固線溶系の面から検討し、副作用の少ない方法を決定することを目的とし、各種HRT投与法を各3カ月間行い、血栓線溶系に関し各種の指標の変化を観

察した。その結果結合型エストロゲンを
用いる通常のHRTを行うと、凝固系がや
や亢進する可能性が示唆され、さらに症
例を増やしてその点を明確にする必要
性が明らかとなった。また、本邦女性
のHRTへの意識を調査する目的で、本
研究班において平成11年度に行う全
国規模の質問票調査の予備調査を行
った。その結果、正しい情報を得られ
ればHRT施行が増加する可能性が示
唆され、さらに女性のHRTへの一番
の期待はボケ予防、一番の心配は乳
癌であることがわかった。その結果、
平成11年度に作成する全国版の
質問票の内容に関し有用な情報が得ら
れた。

F. 研究発表

1. 論文発表

1) Ichiro Sakuma, Atsushi Sato, Ming-yue
Liu, Morio Kanno, Akira Kitabatake. Gender
difference in, and contribution of estrogen to
the functions of endothelium-derived
hyperpolarizing factor in middle-aged rats.
In Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor
2. ed Vanhoutte P.M., Harwood Academic
Publishers, Amsterdam, 1999 (in press)

2) 佐久間一郎、北島 顕：ピルと血栓
症。臨床医25(1): 82-83, 1999

3) 佐久間一郎、北島 顕：血管内皮由
来弛緩因子—研究のあゆみ。医学のあゆ
み, 1999 in press

4) 佐久間一郎、北島 顕：閉経後女性
に対するホルモン補充療法—脂質プロ
ファイルの改善は虚血性心疾患の発症・
再発予防に結びつくか？北海道リポ蛋白

研究会誌, 1999 in press

5) 佐久間一郎、和田博司、北島 顕：
ホルモン補充療法—循環器障害を考える
—循環器内科の立場から。日獨医報, 1999
in press

2. 学会発表

1) Ichirou Sakuma, Atsushi Sato, Ming Liu,
Morio Kanno, Akira Kitabatake: Regulation by
Estrogen of the Smooth Muscle Resting
Membrane Potential and Functions of
Endothelium-Derived Hyperpolarizing Factor
in Middle-Aged Rats. The First Japan-US Joint
Meeting on Vascular Biology, 1998.8. Kobe,
Japan

2) 佐久間一郎、北島 顕：閉経後女性
に対するホルモン補充療法：脂質プロ
ファイルの改善は虚血性心疾患発症・再
発予防に結びつくか？第21回北海道リ
ポ蛋白研究会、1998.10. 札幌

3) 佐久間一郎、北島 顕、和田博司：
閉経後女性へのホルモン補充療法—各種エ
ストロゲン製剤による脂質プロファイル
への影響の差異。第19回日本臨床薬理
学会、1998.11. 別府

4) 佐久間一郎、佐藤篤司、服部裕一、
菅野盛夫、北島 顕：平滑筋膜電位およ
び内皮由来過分極因子(EDHF)による反応
へのエストロゲンの関与。第63回日本循
環器学会、1999.3. 東京

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

QOLの向上を目指した至適ホルモン補充療法の策定に関する研究

分担研究者 武谷 雄二 東京大学大学院医学系研究科教授

研究要旨 女性における閉経は女性ホルモンの急激な欠落により、更年期障害など、高齢女性のquality of life (QOL)を障害する病態を引き起こす。これらの疾患を予防・治療し、高齢女性の健康を維持、増進するための方法として、女性ホルモン補充療法 (hormone replacement therapy; HRT) が注目されている。HRTは一つの方法で多面的な疾患の予防と治療が可能となる方法であるが、本邦においては十分に一般化していると言えず、高齢女性におけるHRTの適応の決定、実施法についても全くコンセンサスが得られていない。そこで、本研究班は、老年疾患全般の予防と治療を視野に入れた、本邦高齢女性に対する適切なHRTの確立を目指すものであるが、本分担研究では性器出血のリスクの低いHRT法の開発に関する研究を行い、本邦高齢女性のHRTの適応決定、至適治療法、臨床上の注意点に関するガイドラインを策定することを目的とする、そのために、様々な投与様式によるHRT施行中の対象女性の性器出血の状態、子宮内膜組織像、超音波断層法による子宮内膜像および血中ホルモンレベルの相互関係を解析し、対象に応じた最適な投与方法の個別化を検討する。

A. 研究目的

女性における閉経は、更年期障害や、尿失禁、皮膚の萎縮など、高齢女性のQOLを障害する病態を引き起こし、さらに動脈硬化性疾患、骨粗鬆症、老年痴呆、うつなどの老年疾患が著しく増加する基盤となる。この原因は、閉経とともにエストロゲンをはじめとする女性ホルモンが急激に欠落することであるので、これらの疾患、病態を予防し、高齢女性の健康を保持、増進するための方法として、女性ホルモンの補充療法 (HRT) が世界的に注目されている。しかし HRTはわが国ではあまり一般化していない。その理由として、性器出血などによりコンプライアンスがあまり良くないことなどが

考えられる。また現在わが国では米国女性と同量のホルモン剤が投与されているが、日本人の体格や薬物代謝能などを考慮すると、米国女性よりも血中エストロゲン濃度が高くなり、性器出血などの有害事象の発生頻度が高くなる可能性がある。本研究班は、HRTに関する臨床と研究に実績を持つ老年科医、内科医、婦人科医および医療経済学者がチームを形成しているが、われわれは主に性器出血のリスクの低いHRT法の開発に関する分担研究を行い、本邦高齢女性のHRTの至適治療法、臨床上の注意点に関するガイドラインを策定することを目的とし、本邦高齢女性に対する適切なHRTの確立を目指すものである。

B. 研究方法

本邦女性における性器出血の発生を最小にとどめることのできる、対象に応じた最適な投与薬剤、投与方法及び投与量の策定をはかるために、投与様式の異なるHRT施行中の対象女性の性器出血の状態、子宮内膜組織所見、経膣及び子宮内超音波法による子宮内膜像と血中ホルモンレベルの相互関係を解析する。

対象は閉経後一年以上経過した 50歳以上の、子宮を有する婦人で HRTの適応のある患者である。インフォームドコンセントを得た後に対象者を以下の4群に無作為に分ける。

1. 低用量HRT群

プレマリン 0.3125mg/day,
プロベラ 2.5mg/2days)

2. 通常量HRT群

プレマリン0.625mg/day,
プロベラ2.5mg/day)

3. エストリール 2mg/day群

4. エストリール 4mg/day群

HRT開始前に各症例の身長、体重、年齢、閉経年齢の記録、経膣及び子宮内超音波による子宮内膜の観察（内膜像と厚さ）、子宮内膜細胞診・組織診、血中ホルモンレベル(E2, P, FSH, LH)の測定を行う。HRT開始後は患者に所定の日誌を配布し、日々の服薬状況と性器出血量を記入してもらう。超音波、細胞診、組織診、採血は12週間毎に行い、それらと性器出血の状況の関連を解析する。

C. 研究結果

本分担研究の症例登録は平成 10年10月15日より開始し、平成11年2月27日現在各群とも7例、全体で28例登録されている。全症例とも閉経後であるため、HRT開始前に施行した超音波では子宮内膜は薄く、組織診でも atrophic endometriumを示し、血中E2の低下とFSHの上昇が認められた。現時点では症例登録後の期間が短いため、HRT開始後の変化については解析できるだけのデータが不十分ではあるが、HRT開始後12週以上経た数例を観察する限りは、HRTの継続に支障をきたす程度の性器出血は経験されておらず、更年期症状等の自覚症状の改善をみ、HRT開始前に比べ血中 E2の上昇・FSHの下降があり、超音波画像上も子宮内膜が軽度厚くなっている傾向が認められている。

D. 考察

閉経期の子宮内膜は萎縮しており、超音波断層法では薄く描出されること、それらの症例にHRTを開始すると内膜は厚みを増し、組織学的にも変化が認められることは、すでに多くの報告がある。しかし、異なるHRTを本邦婦人に行った場合の血中ホルモンレベルの変化と子宮内膜組織像・超音波像の変化と性器出血パターンの関連についての報告はない。これらの関連が今後の本分担研究で明らかになれば、本邦高齢婦人に対するHRTの個別化が可能となり、QOLの向上に寄与すると考えられる。

E. 結論

本分担研究は開始して期間がまだ短い

ため、結論を導き出すためのデータが十分に得られていない。今後上記4群のHRTの続行により、QOLの向上を目指した至適ホルモン補充療法の策定が可能になると考えている。

F. 研究発表

2. 論文発表

1) Kikuchi A, Taketani Y, et al. : Intrauterine ultrasonography with a high-frequency probe: preliminary report. *Obstet Gynecol* 85:457-461, 1995.

2) Kikuchi A, Taketani Y, et al. : Intracervical US with a high-frequency miniature probe: a method for diagnosing early invasive cervical cancer. *Radiology* 198:411-413, 1996.

3) Kikuchi A, Taketani Y, et al. : Intrauterine sonography for preoperative assessment of cervical invasion in endometrial carcinoma. *Gynecol Oncol* 65:415-420, 1997.

厚生科学研究費補助金（長寿科学総合研究事業）

分担研究報告書

ホルモン補充療法の対効果費に関する検討に関する研究

分担研究者 佐藤貴一郎 国際医療福祉大学医療福祉学部教授

研究要旨 閉経後の女性に対するホルモン補充療法 (HRT) の効果については、医学的に解明されつつある。わが国の医療提供の場では充分その効果が認識されていない実態を踏まえて、高齢化社会における医療費や介護のコストも含めて経済的な有用性を明らかにすることは、治療の改善・普及につながると考えられる。本研究ではHRTの心疾患・骨粗鬆症・老年痴呆への効果に関して経済評価の観点から接近した。まず、概念モデルについて検討し、また総合的評価を行なうためのアウトカムについて検討した。その結果、HRTの対費用効果についての総合的な経済評価が可能であり、大きな意義があることが明らかとなった。

A. 研究目的

「健やかに老いる」長寿社会の実現がわが国の社会的ゴールとして掲げられて久しく、支援するためのさまざまな政策プログラムが実施されつつある。人口学的な実態として少子化が並行した分、高齢化が加速され、保健医療の領域で高齢者にかかわるウエートは今後ますます高まりを見せることは必至である。疾病構造はすでに高齢者層における慢性疾患ないしは生活習慣病が中心となっているが、高齢社会は女性の時代といっても過言ではない。とくに平均余命の男女のレベル差から後期高齢者 (old-old) は女性の比率が大となる。したがって、健やかに生きるメルクマールとなる自立的生活ないしはいわゆる「寝たきり」や「老年痴呆」も多くは高齢女性の問題といつてよい。

本研究は医学的規準から今後の高齢者

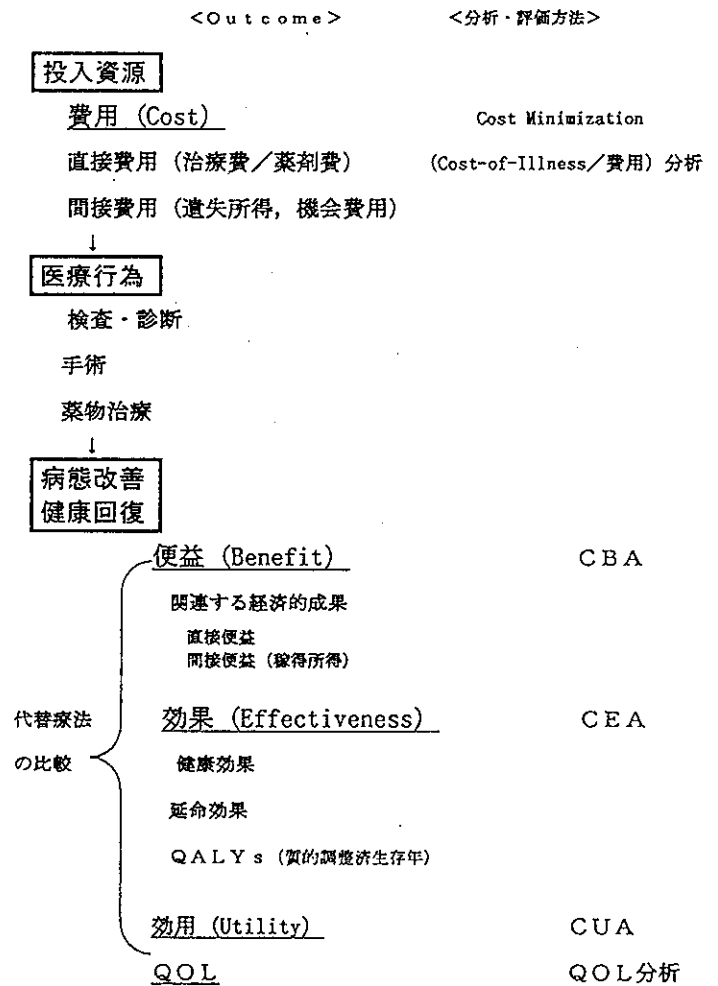
保健、特に閉経後の高齢女性の健康増進にとって注目されているホルモン補充療法 (HRT) が、経済学的な規準からも効果がある、すなわち当該患者にかかわる医療費やケアが必要な場合の遺失所得などを考慮し、さらに国民医療費のレベル、医療財政的な観点からも従来の治療法 (無治療を含む) に比べ効果が大きく、治療法として適切であることを検証することが目的である。また、わが国の HRT の実態を考慮すると、患者の Quality of life (QOL) を高め、かつ経済的な効果が期待できることを研究成果として治療のガイドライン策定とともに明らかにすることにより、医師および患者 (国民) 両面からわが国の高齢女性に対する HRT への認識がたかまり、普及・促進されることも副次的目的である。

B. 研究方法

現在、新たな保健医療プログラムが開発された場合、医療経済学的分析として「経済評価」が行われることが一般化されつつある。技術に重点がおかれる場合「テクノロジーアセスメント (TA)」として位置づけることも可能であるが、医療資源の効率的配分という社会的要請が強く意識される今日では、経済評価の視点が重視されつつある。とくに薬物療法に関する評価分析については医療費に与える影響が大であることから「薬剤経済学 pharmacoeconomics」の分野が確立されつつある。一般に経済評価には対象治療方法の特性や評価の必要性の観点から、いわゆる費用分析 (Cost-of-illness 分析)、CBA (Cost Benefit Analysis)、CEA (Cost Effectiveness Analysis)、CUA (Cost Utility Analysis) といった経済評価の代表的な分析方法が選択され、適用される。

治療プログラムの経済評価は当然ながら学的な評価と密接不可分である。後者については現在 EBM (Evidence-based Medicine) の視点が求められており、近年はさらにその範疇に患者の QOL などの成果に関する要素のみならず、上に挙げた経済評価分析である CBA や CEA、CUA などの成果も含む傾向にあるといえよう。その意味で、広義には医学的規準を起点とする評価も経済学的規準を起点とする評価も歩み寄り、クロスオーバーしつつあると言えるが、狭義ないしは従来の考え方に準ずれば医学的な成果を経済学的な規準軸で変換して、その成果を評価するのが経済評価分析であるといえる。その一般形は図1に示す通りであるが、費

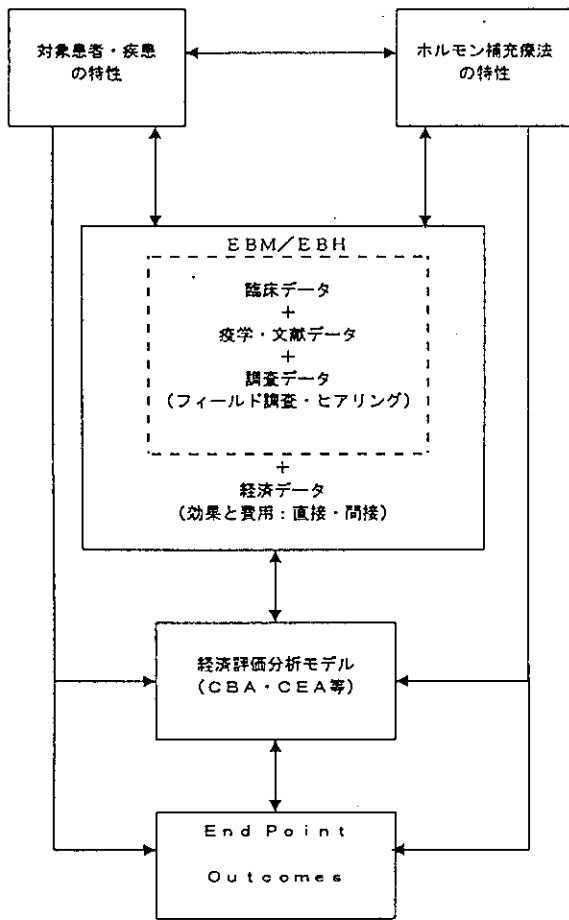
図1 医療経済評価の仕組



用対効果という論点は大きく分ければ2点となる。第1には当該の治療方法と従来の治療方法 (代替的プログラム) を比較考量するということであり、第2に各治療法に関する効果と費用を比較考慮することである。

図2は本研究の経済評価分析の項目と段階を示している。第一段階ではHRTの特性、およびその対象となる患者や疾患に対する理解や事実認識が行われる。いわゆる学際的な接近方法による文献・資料研究といえるが、重要な手がかりとなるのがEBMの視点に立つ医学研究文献・資料である。ここではHRTに関する

図2 経済評価分析と各種データ



臨床研究データや疫学データと文献データが中心であり、研究の実施に伴って派生するものや、研究目的にそって先行研究を含めたプロジェクト外部資料にわたる収集・検索がなされる。内容としてはメタアナリシスと同等といえる。

また一般に研究環境として必要十分な資料が整備されることはむしろ稀であるため、可能な範囲で臨床の場で患者から経済評価に必要なデータを補足的に収集するフィールド調査や、医学研究として殊に新しい分野で公表された論文や文献、データが存在しないか入手が困難といった場合、当該分野を専門領域とする医学・薬学研究者にヒアリング調査を实

施する場合も少なくない。後者でのデータの質は「標準値」という位置づけになるが、デルファイ法や何らかの統計的根拠にもとづく推定値を利用できることがのぞましい。なお、経済評価分析の特徴として、医学研究論文ないしは臨床データの分析から当該治療プログラムに要する資源に対する投入費用項目の抽出を行う。

対象疾患や患者と治療プログラムの医学的特性が把握されて、研究の第2段階では研究目的である治療プログラムの対費用効果を表現するための変数をエンドポイントあるいはアウトカムとして特定化する。HRT に関してはその性質上、QOL 関連指標となろう。

これまでの段階で、対象患者・疾患および治療にかかわる費用項目など投入医療資源 (input) に関する情報とその成果 (output / outcome)、そして代替的方法も含めた治療プログラム (process) が明らかにされている。そこで、研究の第3段階では、これらの関係を記述するアセスメントモデルを構築し、分析結果を評価する。どのタイプのモデルを選択するかはやはり疾患と治療法の特徴および対費用効果の表し方に依存する。与件として外部から要求される場合もあるが、今回は研究プロセスのなかで最適なモデルを選択することとする。医療政策上の観点から費用総額に関心があるならば費用分析が行われるが、一般に、節約される資源等効果1単位あたりの費用から治療法を選択するような意思決定にかかわる場合には CBA や CEA が選択され、特に人々

の QOL や医療サービスの質に係わる場合には、延命・救命による余命延長など健康指標を陽表的に扱う CEA が採用される。ただし、ここでは CUA も CEA の一部としている。

C. 研究結果

閉経後高齢女性の健康の維持・増進に HRT の有用性が注目されているが、わが国においては普及度が低く研究成果も限られている。すなわち HRT が適用される主たる領域で個別に臨床的な成果をあげているのが実状である。とくにわが国では疫学的調査研究に乏しく、比較的小規模な症例データによる臨床評価にもとづいた医学的評価がなされることが多く、EBMとして有効性を確立するのは困難である。そこで、本研究プロジェクトは 65 歳以上の閉経女性で、骨粗鬆症などの医学上の適応があり、HRT を行う患者を対象とする、共通プロトコルにもとづく研究事業として発足した。個別臨床データにもとづいた経済評価では一般性を持ちにくいことは医学評価と同様である。本経済評価分析の成果も実証データをこの共通プロトコルによる大標本データを利用する。

今年度の研究は、基本的には上記「B. 研究方法」の第 1 段階にあたり、文献・資料研究にもとづく基礎的・準備的研究を行った。

(1) 研究領域(システム領域)の設定

HRT の医学的効果は臨床的にみても多面的に発現される。すなわち、血管機能の改善にもとづく心疾患など動

脈硬化性疾患の維持改善、および脳血流改善による老年痴呆やうつ病の維持改善、そして骨量の増加による骨粗鬆症の予防改善と自立的生活の維持が得られる。海外ではすでに部分的であるが疫学データを利用した経済評価分析により効果が実証されつつある。

これら高齢女性の健康の保持・増進に多面的に寄与する医学的効果について、最終的には総合評価することが望ましいが、先行研究を検討した結果、いまだ個別に追求する余地が残されていることが判明した。

そこで、心疾患、骨粗鬆症、老年痴呆の 3 疾患にターゲットを絞り、HRT と各対照療法について、各疾患に特異的なアウトカムとの関係を探索的に追求することが先決であると判断した。

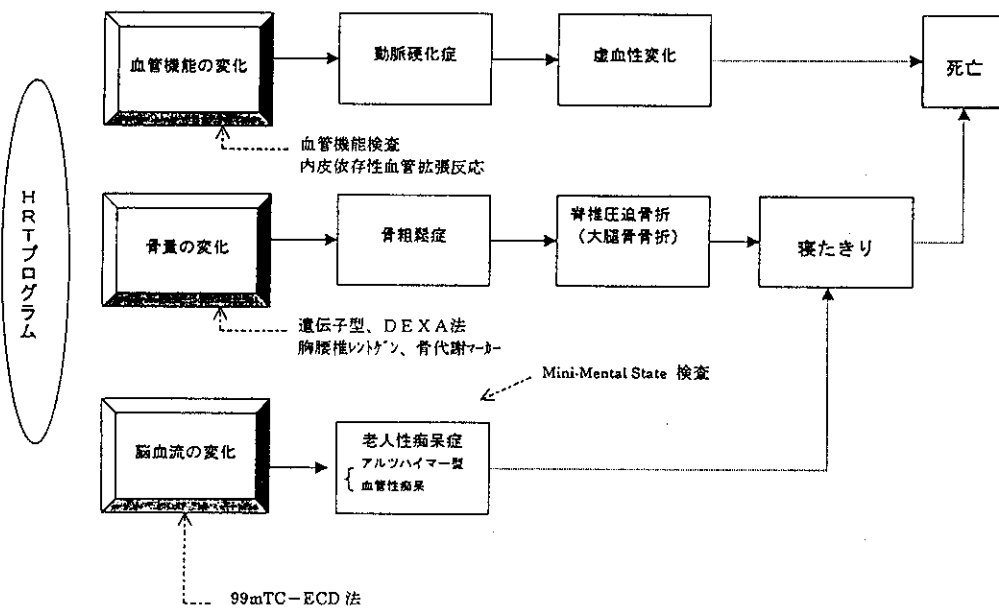
(2) 概念モデルの構築

図 3 は総括的モデルの枠組みを示すものである。HRT の経済評価分析の対象疾患を心疾患、骨粗鬆症、老年痴呆の 3 疾患とした上で、本研究プロジェクト班内研究や海外も含めた関連先行研究の成果をもとにまず各疾患別概念モデルを構築した。

いずれも他の医学研究の共通プロトコルにあわせて、65 歳閉経後で骨粗鬆症の適用がある女子人口集団(コーホート)の病態・健康変化を記述するモデルを基準としている。

HRT が普及・定着しない要因の一つとして従来から乳癌の発生確率が有意に高く、閉経後の出血といった QOL 上ネガティブな副作用がコンプライアンスを低

図3. HRTアセスメントモデルの枠組み (疾患と状態推移)



めていると指摘されている。前者はプロゲステロンの併用で解決され、後者については班内の別研究の成果により投与方法と量についてガイドラインに相当するものが提示されるはずであるが、以下のモデル化にあたってこうした副作用やネガティブな要因についても考慮すべき共通問題として認識していることをあらかじめ断っておきたい。

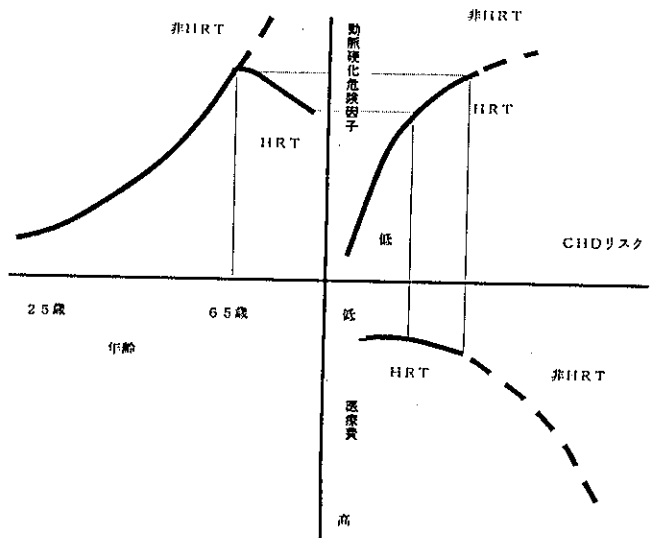
①動脈硬化症・心疾患アセスメントモデル

加齢とともに動脈硬化危険因子が増加し、対照治療群ないしは無治療群(非HRT群)では顕著になるが、HRT群(HRT群)では増加が抑制され、虚血性心疾患の発症リスクを減少させる。その結果、手術・入院といった一般にプロダクション・ロスをも伴う受療と医療費の発生を減少させ、延命効果や自立的な生活といったQOLの維持向上につながるというのが基本的シナリオである(図4)。

近年わが国でも心疾患は主要死因とし

て定着し、動脈硬化症や心疾患に対する予防的治療技術の進歩がみられるが、その危険因子に関する疫学データの質と量はとうてい米国のFramingham StudyやLipid Research Clinic Programに比すレベルに達していないといわれる。したがって、図4の第1象限にみられる因果関係を実証する関数やパラメータが直接的に得られる保証はなく探索的な接近が必要となる。

図4 HRTと動脈硬化症のモデル化(概念図)



佐久間ら [1]によれば、HRT 群では、3ヶ月後エストラジオール値 (E2) が適切な状態になり、総コレステロールと、LDL-コレステロールが減少し、HDL-コレステロールの増加が見られたという。注目すべきことに高脂血症治療剤服薬中の患者でも同等以上の結果が得られ、さらに狭心症患者ではLDL-コレステロールの劇的低下によるものも含め、約 75%に症状の軽減が見られた。

大内ら [2]による、血清脂質値の改善とは独立した HRTによる内皮依存性血管拡張といった血管機能に対する影響が医学的なメカニズムとして解明されることとあわせて、共通プロトコルによる効果諸指標の抽出と精度の向上により本アセスメントモデルとのリンクが期待される。

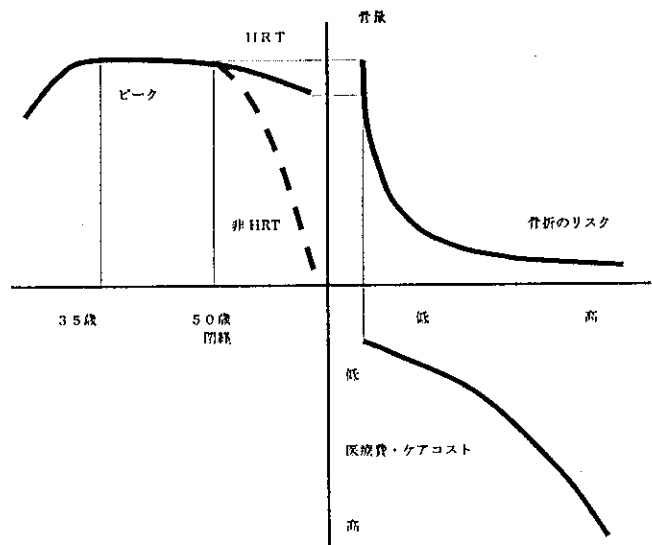
②骨粗鬆症アセスメントモデル

女性特有の閉経を機に女性ホルモンの急激な低下により多くの女性に更年期障害が発生し、QOLの低下が起こるが、わが国では最近にいたるまで疾病とはみなさない傾向が続いていた。同じことが骨粗鬆症についてもいえ、老化現象のひとつとして骨折時の対症療法のみが続いていたが、現在では世界第1位の寿命の実現とともに後期高齢者での自立的を妨げる「寝たきり」状態を引きこす骨折の要因として認識され、予防や治療が必要とされている。ところが更年期障害、骨粗鬆症とも閉経による女性ホルモンの低下・欠落が原因であることが明らかにされているにもかかわらず HRT が定着しているとはいえない。効果的かつ費用節約的であることを明らかにすることが普

及に貢献すると考えられる。

アセスメントモデルはこの女性ホルモンの変化と骨折の関係を基本にしている。すなわち非 HRT 群が閉経後急速に女性ホルモンが低下するにともなって、骨塩密度 (BMD)・骨量が減少するのに対し、HRT 群ではホルモン低下の抑止効果が骨塩密度・骨量の低下を抑え、さらに骨量増加に転じさせて骨粗鬆症を予防する。そして、両者の差が骨折のリスクの差となり、骨折の治療費や「寝たきり」状態、要介護状態での費用発生の程度につながる (図5)。

図5 HRTと骨粗鬆症のモデル化 (概念図)



わが国では井上ら [3]や折茂ら [4]の骨粗鬆症に関する医療費の研究があるがいわば部分モデルによるものである。これに対し小川・藤野ら [5]は骨粗鬆症患者の状態別推計をもとにしたCost-of-illness分析を行ない、直接費1兆3,102億円あまり、間接費 1,872億円、総計約1兆4,974億円と推計した。この推計は残念ながら1992年度を対象としたもので終わっている。